

明細書

5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法

技術分野

本発明は、医薬、農薬の他、機能化成品の原料として有用な化合物である5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法および高純度5-ヨード-2-メチル安息香酸に関し、詳しくは2-メチル安息香酸をヨウ素化して5-ヨード-2-メチル安息香酸を高収率、高選択的に効率良く製造する方法および、該方法により得られた高純度5-ヨード-2-メチル安息香酸に関するものである。

背景技術

5-ヨード-2-メチル安息香酸の合成法としては、亜硝酸ナトリウムと発煙硫酸の共存下でヨウ素と2-メチル安息香酸を反応させる方法 (Journal of the Indian Chemical Society, 1930年, 503-504頁) および、タリウム(III) トリフルオロ酢酸塩の共存下でヨウ化カリウムと2-メチル安息香酸を反応させる方法 (Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions I., 1974年, 2405-2409頁) 等が知られている。前者の方法では収率が18%と極めて低く、また反応試剤として強力な酸化剤である亜硝酸ナトリウムと発煙硫酸の混合物を多量に扱うため、その安全な取扱いが問題となる。また、後者の方法では収率が33%と低い上に毒性の強いタリウム塩を使用するため、工業的な5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法としては不適当なものである。

上記の他に、一般に芳香族化合物のヨウ素化技術として知られて

いる、芳香族アミンを脱ジアゾーヨウ素化させる所謂ザンドマイヤー法 (Organic Syntheses, Collective Volume. II, 1943年, 351頁)、一旦塩素化又は臭素化した後にヨウ素交換反応を行うハロゲン交換法 (Organic Syntheses, Collective Volume. V, 1973年, 478頁)、一塩化ヨウ素を作用させる方法 (Russian Journal of Organic Chemistry, 34, 7, 1998年, 997-999頁)、酸触媒と共にヨウ素と過ヨウ素酸ナトリウムを作用させる方法 (Bulletin of the Chemical Society of Japan., vol. 73, 2000年, 951-956頁および特開2003-12597号公報) 等の適用が考えられる。

上記のザンドマイヤー法で5-ヨード-2-メチル安息香酸を合成する場合には、ニトロ化、還元、ジアゾ化、脱ジアゾーヨウ素化といった多段階の反応を必要とする上、ニトロ化やジアゾ化等の工程は安全面での問題もあるため、極めて複雑なプロセスとなる。またハロゲン交換法の場合も反応に2工程必要とするため精製工程なども含めるとプロセスが複雑となり、しかもヨウ素交換反応にヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウム等を大過剰に使用する必要があるため、反応終了後これら大過剰分を多大な労力をかけて分離・回収しなければならず、コスト高な製法となる。

一方、一塩化ヨウ素を用いる方法は反応を一段階の簡便なプロセスで実施できる特徴を有するが、安息香酸類の様な電子吸引基のついた芳香族化合物との反応では、反応活性が低く、良好な反応成績は得られていない。例えば、前記一塩化ヨウ素を作用させる方法で示した文献では安息香酸のヨウ素化反応を行っているが、生成物の3-ヨード-1-安息香酸の収率は43%程度にとどまっている。また、2-メチル安息香酸のヨウ素化に適用しても高収率は期待し難い。

また従来から、ヨウ素と、ヨウ素酸や過ヨウ素酸などの酸化剤を用いるヨウ素化法が知られている。例えば、酸触媒と共にヨウ素と過ヨウ素酸ナトリウムを作用させる方法 (Bulletin of the Chemical Society of Japan, vol. 73, 2000年、951-956頁) について見ると、電子吸引基のついた芳香族化合物についても比較的良好な反応成績が得られているが、硫酸を多量に使用しているため反応終了後の廃酸処理の負荷が大きく、工業的製造方法としては現実的では無い。

更に、この方法と同様の反応系であるが、前記の特開2003-12597号公報には、メチル安息香酸のモノヨード体を得る方法として、酸触媒と共にヨウ素と過ヨウ素酸を用いて2-メチル安息香酸と反応させる方法が開示されている。しかしながら、その実施例によれば収率は52~65%程度にとどまっており、また、製品の純度も95%程度にしか過ぎないため高純度品を得るには更なる精製工程が必要となりプロセスは複雑となる。また製品回収後の母液にも製品は多く溶解しているが、触媒である硫酸や高沸物等も共存しているため、その分離・回収は困難である。この文献には母液を反応系にリサイクルする方法が示されているが、実施例によると製品純度が90%に低下する結果となっており、適当な方法とは言えない。以上の様に特開2003-12597号の方法は改良された面はあるものの、工業的に実施するには依然問題が多く、プロセスの経済性には疑問が残る。

5-ヨード-2-メチル安息香酸製造に際しては、異性体である3-ヨード-2-メチル安息香酸が副生し、5-ヨード-2-メチル安息香酸との分離・精製が難しいため、製品純度及び単離収率を損なうという問題があるが、上記に示した従来技術の何れにおいても異性体の副生を低減する方法は示されていない。芳香族化合物を位置選択性的にヨウ素化する技術としては、ゼオライト共存下に一塩

化ヨウ素を作用させる方法 (Catalysis Letters, 40, 1996年, 257頁) やゼオライト共存下でオキシヨウ素化する方法等 (特開昭59-219241号公報および特表平1-502819号公報) が知られているが、何れも反応の選択性については必ずしも満足できる水準とは言えず、また、置換基が複数あり、しかも電子吸引性基を有する2-メチル安息香酸の様な化合物についての反応例は殆ど知られていない。この様に従来の技術では高選択性に、かつヨウ素基準の収率の高い効果的な5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造法は無かった。

本発明の目的は、原料の2-メチル安息香酸をヨウ素化して5-ヨード-2-メチル安息香酸を製造するに当たり、製造プロセスが簡略で、高純度の製品を高い収率で製造できる、効率的に優れた工業的手段を提供することにある。

発明の開示

本発明者等は、上記課題を解決するために銳意検討を重ねた結果、2-メチル安息香酸を原料として、マイクロポーラス化合物、ヨウ素、酸化剤、及び無水酢酸の存在下でヨウ素化を行うことにより、反応が高選択性に進行すること、また、このような反応工程と、昇華、蒸留又は晶析からなる精製工程を組み合わせることによって、従来の方法では不可能であった高純度の5-ヨード-2-メチル安息香酸を高収率で、容易に、効率良く得られることを見出し、本発明に到達した。

即ち本発明は、以下の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法および高純度5-ヨード-2-メチル安息香酸を提供するものである。

(1) 2-メチル安息香酸をヨウ素化して5-ヨード-2-メチル安息香酸を製造するに際し、マイクロポーラス化合物、ヨウ素、酸

化剤、及び無水酢酸の存在下で2-メチル安息香酸のヨウ素化を行う反応工程と、昇華、蒸留、晶析、又はそれらを組み合わせた精製工程を必須工程として有することを特徴とする、5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(2) マイクロポーラス化合物が β 型ゼオライトである(1)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(3) β 型ゼオライトのSi/A1モル比が10~250である(2)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(4) β 型ゼオライトの骨格の構成に預かるSi、A1、Oとは異なる種類の元素が、骨格内或いは骨格外に存在する(3)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(5) β 型ゼオライトの骨格の構成に預かるSi、A1、Oとは異なる種類の元素が、Na、K、Cs、Ca、Mg、Ti、Sn、Fe、Ni、Zn、Pb、Agから選ばれる一種以上である(4)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(6) 酸化剤が、ヨウ素酸及び/又は過ヨウ素酸である(1)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(7) 反応工程において、反応生成液からマイクロポーラス化合物を分離・回収し、反応系で再使用する(1)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(8) 分離・回収したマイクロポーラス化合物を焼成した後、反応系で再使用する(7)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(9) 分離・回収したマイクロポーラス化合物を溶媒で洗浄した後、焼成する(8)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(10) 分離・回収したマイクロポーラス化合物を洗浄する溶媒として酢酸を用いる(9)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(11) 分離・回収したマイクロポーラス化合物を焼成する温度が400～700℃の範囲である(8)又は(9)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(12) 反応工程の溶媒として酢酸を用いる(1)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(13) 精製工程が冷却又は水添加により生成物を析出させる晶析によるものである(1)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(14) 反応生成液1重量部に対して0.1～5重量部の水を加えて生成物を析出させる(13)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(15) 晶析による精製が、反応生成液を10～80℃の温度で晶析させて行う(13)又は(14)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(16) 晶析後の母液から溶媒を回収した後の成分の一部を晶析系にリサイクルする(13)の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

(17) (1)～(16)の何れかの方法によって製造され、5-ヨード-2-メチル安息香酸の純度が99%以上で、不純物として含まれるヨウ素、ヨウ素化合物、無機塩、遷移金属化合物、ゼオライト及び金属酸化物の総量が500 ppm以下である高純度5-ヨード-2-メチル安息香酸。

発明を実施するため最良の形態

本発明に於いて、反応原料として使用する2-メチル安息香酸は工業的に入手可能なものであれば特に制限は無いが、最終製品の純度を高めるためには純度98%以上のものを使用するのが好ましい。

ヨウ素化反応を行う際には、マイクロポーラス化合物の存在下、

ヨウ素と共に酸化剤を共存させる。酸化剤としては特にヨウ素酸及び／又は過ヨウ素酸が好適に用いられる。ヨウ素のみでもヨウ素化反応は進行するが、2-メチル安息香酸の様な電子吸引性基を持つ化合物は反応性が低いため、酸化剤を共存させることで反応性を高める必要がある。

ヨウ素、ヨウ素酸、過ヨウ素酸は何れも常温で固体であるが、反応に供する際には固体のままで良く、また適当な溶媒を用いてこれらを溶解或いは懸濁させて使用しても良い。

反応工程ではヨウ素化反応の進行に伴い水が副生するが、脱水剤を加えて生成する水を取除くことで反応を促進し、高い転化率を得ることができる。脱水剤としては水のみに作用し系中の他の成分とは反応しないものが好ましく、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム、塩化カルシウム等の無機化合物、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水ピバル酸、及び無水フタル酸等のカルボン酸無水物等が挙げられるが、反応後の分離・精製の容易さから、本発明においては無水酢酸を用いる。

反応時に共存させるマイクロポーラス化合物とは孔径がナノメートルオーダーの細孔を持つ化合物であり、例えばゼオライト等が挙げられる。ゼオライトの具体例を挙げると、IUPACの構造コードで、8員環構造のABW、AEI、AFX、APC、ATN、ATT、ATV、AWW、CHA、DDR、EAB、ERI、GIS、JBW、KFI、LEV、LTA、MER、MON、PAU、PHI、RHO、RTE、RTH、VNI、9員環構造のCHI、LOV、RSN、HSV、10員環構造のDAC、EPI、FER、LAU、MEL、MFI、MFS、MTT、NES、TON、WEI、12員環構造のAFS、AFY、ATO、CAN、GME、MAZ、MEI、MTW、OFF、RON、VET等があり、より詳しくはChabazite、ゼオライトA、X、Y、L、ZSM-

5、モルデナイト、 β 型ゼオライト等があるが、本反応に用いるには細孔径0.5 nm以上のものが好ましく、特に β 型ゼオライトを用いるのが好ましい。

この β 型ゼオライトは、骨格を構成するAlに対するSiのモル比が10～250のものが好ましい。また、骨格の構成に通常預かるSi、Al、O以外の他の元素、例えばNa、K、Cs、Ca、Mg、Ti、Sn、Fe、Ni、Zn、Pd、Agが、天然に或いは水熱合成やイオン交換・含浸等の人工的手段によって骨格内又は骨格外に存在するようになっているものが好適に用いられる。

マイクロポーラス化合物は、結晶粉末、圧密後粉碎したもの、押し出し成型品、或いは打錠成型品の何れを用いても良い。

2-メチル安息香酸のヨウ素化を行う反応を実施するに際しては、回分方式、半回分方式、完全混合流通方式、固定床流通方式等、種々の反応方式が採用できる。反応方式は製品の生産規模によって選択すれば良く、少量生産の場合には回分方式が適当であり、また、大量生産を行う場合には完全混合流通方式や固定床流通方式等で反応を連続的に実施するのがより効率的な生産方法である。

反応温度は、50～200°C、好ましくは70～150°Cの範囲である。このような温度範囲とすることにより、高沸物の生成等の副反応を抑制しつつ、充分な反応速度を得ることができる。反応圧力は、絶対圧で0.005～2 MPa、好ましくは0.01～1 MPaの範囲である。

2-メチル安息香酸の融点は105°Cであり、融点以上の温度で反応を行う場合には必ずしも反応溶媒を必要としないが、通常、ヨウ素化に不活性な有機溶媒を使用するのが好ましく、酢酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン等が用いられるが、特に酢酸の使用が好ましい。溶媒の使用量は2-メチル安息香酸1重量部に対して0.5～100重

量部での使用が好ましく、更に好ましくは1～50重量部の範囲である。

ヨウ素の使用量には特に制限は無いが、2-メチル安息香酸の転化率を高めるためには、2-メチル安息香酸1重量部に対して0.1～1.5重量部、好ましくは0.5～1重量部用いるのが適当である。ヨウ素酸や過ヨウ素酸などの酸化剤の使用量は、ヨウ素1重量部に対して0.01～1重量部での使用が好ましく、更に好ましくは0.05～0.5重量部の範囲である。

マイクロポーラス化合物の使用量は、原料の2-メチル安息香酸1重量部に対して0.05重量部以上、好ましくは0.1重量部以上である。マイクロポーラス化合物の使用量がこれより少ない場合には充分な反応活性が得られず、5-ヨード-2-メチル安息香酸を高選択的に得ることができない。

マイクロポーラス化合物は反応液中に懸濁させて使用するが、反応後の生成液とマイクロポーラス化合物の分離は沈降、遠心分離、濾過等の一般的な方法で容易に行うことができる。分離されたマイクロポーラス化合物は反応系に循環して再使用することができる。

回収したマイクロポーラス化合物はそのまま反応に再使用しても良いが、付着した生成液を適当な溶媒で洗浄して除いた後、反応に使用してもよい。洗浄に用いる溶媒は特に限定しないが、プロセスを簡便にするためには反応溶媒と同じ酢酸を用いるのが好ましい。また洗浄に使用する溶媒は回収したマイクロポーラス化合物1重量部に対して1～10重量部の範囲が望ましい。

マイクロポーラス化合物を反応に繰返して使用すると、高沸物等の付着が原因で活性低下が認められるが、以下の焼成処理を行うことで再活性化することができる。反応生成液から回収したマイクロポーラス化合物はそのまま焼成処理を施しても良いが、一旦、酢酸等の溶媒で洗浄した後に焼成処理を行うことが好ましい。マイクロ

ポーラス化合物を洗浄後に100～150℃で好ましくは2時間以上加熱して充分乾燥させる。乾燥後のマイクロポーラス化合物を空气中で焼成処理を行うが、焼成温度としては400～700℃、焼成時間は0.5～10時間の範囲が好ましい。

脱水剤として用いられる無水酢酸の使用量は原料の2-メチル安息香酸1重量部に対して0.01～2重量部、好ましくは0.1～1.5重量部の範囲である。無水酢酸の使用量を該範囲とすることにより、充分な反応促進効果が得られて原料の2-メチル安息香酸やヨウ素の転化率を高めることができ、精製過程での分離・回収の負荷が増大せずに、経済的に5-ヨード-2-メチル安息香酸を製造することができる。なお、ヨウ素、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等を水に溶解或いは懸濁させて反応器に仕込んだ場合には、上記の使用量に加えて、その際に使用した水を除くのに必要な量の無水酢酸を加える必要がある。

前述のように本発明においては、回分方式、半回分方式、完全混合流通方式等の反応方式が採用されるが、回分方式、半回分方式での反応時間又は完全混合流通方式での滞留時間としては、通常、1～20時間が採用され、固定床流通方式の場合には、通常、2-メチル安息香酸のLHSV（液空間速度）として0.05～1h⁻¹が採用される。

5-ヨード-2-メチル安息香酸の工業的な製造プロセスは、ヨウ素化反応工程と、昇華、蒸留、晶析の何れか、又はそれらを組合せた方法による精製工程の二つを必須工程として有する。前述の方法によってヨウ素化反応を行った後、昇華、蒸留、晶析等により5-ヨード-2-メチル安息香酸の高純度品を容易に単離することができる。

この精製工程において、より簡便かつ効率的に生成物である5-

ヨードー2-メチル安息香酸を得るために、冷却又は水添加により生成物を析出させる晶析による精製を行うことが好ましい。反応生成液を冷却すると、90°C以下で結晶が析出しあり、50°C以下で生成した5-ヨードー2-メチル安息香酸の70%以上が析出する。析出した結晶は濾過等の手段により回収できる。また水添加によって結晶を得ることもでき、反応生成液1重量部に対して0.1～5重量部の水を添加すると生成した5-ヨードー2-メチル安息香酸の90%以上が析出する。析出した結晶は、通常、濾過により回収する。水を添加した際にヨウ素結晶が析出して5-ヨードー2-メチル安息香酸に混じることがあるが、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム又はチオ硫酸ナトリムを予め反応生成液に添加しておくことで、ヨウ素の析出を防ぐことができる。亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム又はチオ硫酸ナトリウムの添加量は反応に使用したヨウ素1重量部に対し、0.05重量部以下で充分である。

すなわち、反応生成液を10～80°Cの温度範囲で晶析することで、5-ヨードー2-メチル安息香酸の結晶を析出させることができが、生成物の回収率を上げるために10～50°Cの範囲で晶析を行うのが更に好ましい。また、水を添加する場合には、反応生成液1重量部に対して0.1～5重量部、好ましくは0.3～2重量部の水を添加する。析出した結晶は濾過により容易に回収できる。

反応工程で用いられた酢酸溶媒は、結晶回収後の母液を蒸留することで簡単に回収可能であり、反応系で再使用することができる。また、蒸留後の缶出液には母液中に溶解していた5-ヨードー2-メチル安息香酸が濃縮されており、晶析系にリサイクルすることにより回収できる。缶出液中には製品以外の高沸物も蓄積するため、一部は晶析系にリサイクルせずにページする必要がある。5-ヨードー2-メチル安息香酸の回収率を上げ、かつ製品純度を損なわな

いためには、母液から溶媒を回収した後の成分の50～90%をリサイクルするのが適当である。

本発明により、マイクロポーラス化合物、ヨウ素、酸化剤、及び無水酢酸の存在下で2-メチル安息香酸をヨウ素化するヨウ素化反応工程と、昇華、蒸留、晶析の何れか、又はそれらを組合せた方法による精製工程の二つを必須工程とする製造方法により得られる5-ヨード-2-メチル安息香酸は、純度が99%以上で、不純物として含まれるヨウ素、ヨウ素化合物、無機塩、遷移金属化合物、ゼオライト、及び金属酸化物の総量が500 ppm以下と極めて高純度なものとすることができます。

次に、実施例によって本発明を更に具体的に説明する。但し本発明は以下の実施例により何ら制限されるものではない。なお、以下の実施例において、純度等は特記しない限り重量%である。

[実施例1]

冷却還流管を備えた200mL三つ口フラスコに酢酸76.5g、無水酢酸23.5g、2-メチル安息香酸20.0g、ヨウ素14.4g、70%ヨウ素酸水溶液8.6g、H- β 型ゼオライト4.6gを仕込み、還流温度(122°C)で4時間反応させた。反応終了後H- β 型ゼオライトを濾過により分離し、濾液を室温まで冷却した。析出した結晶を濾過によって回収して生成物29.3g(乾燥後重量)を得た。回収結晶及び母液をHPLC(高速液体クロマトグラフ)により分析した結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率： 97.0%

5-ヨード-2-メチル安息香酸：收率 92.0%

選択率 94.8%

3-ヨード-2-メチル安息香酸：收率 0.7%

選択率 0. 7 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸結晶収率：75. 9 %

結晶中 5-ヨード-2-メチル安息香酸純度 99. 7 %

上記で得られた結晶 1 g をメタノール 25 mL に溶解し、4 % KI 水溶液 25 mL、17 % 硫酸 5 mL を加えた後、0.02 M チオ硫酸ナトリウム水溶液で滴定した結果、遊離ヨウ素は 5 ppm であった。また ICP 全元素分析によれば、Li、Na、K、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、S は検出されず、1 属、及び 2 属の元素は何れも 1 ppm 以下であった。

[実施例 2]

酢酸を 96.0 g、無水酢酸を 9.2 g、ヨウ素を 15.6 g、ヨウ素酸の代わりに過ヨウ素酸 5.5 g を使用する以外は実施例 1 と同様な方法により反応生成物 28.5 g を得た。分析の結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率： 93.0 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸： 収率 89.3 %

選択率 96.0 %

3-ヨード-2-メチル安息香酸： 収率 0.2 %

選択率 0.2 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸結晶収率： 73.7 %

結晶中 5-ヨード-2-メチル安息香酸純度： 99.5 %

上記で得られた結晶を分析した結果、遊離ヨウ素は 5 ppm、Li、Na、K、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni

、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、Sは検出されず、1属、及び2属の元素は何れも1 ppm以下であった。

[実施例 3]

実施例 1 と同様な条件で反応させ、H- β 型ゼオライトを分離した後、濾液に水 50.0 g を加えて室温まで冷却した。析出した結晶を濾過により回収し、生成物 33.0 g を得た。分析の結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率 97.0%

5-アード-2-メチル安息香酸：收率 92.0%

選択率 94.8%

3-ヨード-2-メチル安息香酸：收率 0.7%

選択率 0.7%

5-ヨード-2-メチル安息香酸結晶收率: 85.6%

結晶中 5-ヨード-2-メチル安息香酸純度 99.8%

上記で得られた結晶を分析した結果、遊離ヨウ素は 5 ppm、Li、Na、K、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、Sは検出されず、1属、及び2属の元素は何れも 1 ppm 以下であった。

[実施例 4]

実施例 1 の結晶回収後の濾液を濃縮して得られた結晶 9. 1 g の 80% (7. 3 g) を晶析系にリサイクルした。リサイクルする結晶を、実施例 1 と同様に反応を行い H- β 型ゼオライトを除いた液に溶解させた後晶析した。析出した結晶を濾過により回収し、生成

物 3 4. 3 g を得た。結晶中の 5-ヨード-2-メチル安息香酸の純度は 99.6 % であった。結晶を分析した結果、遊離ヨウ素は 5 ppm、Li、Na、K、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、S は検出されず、1 属、及び 2 属の元素は何れも 1 ppm 以下であった。実施例 1 で得られた 5-ヨード-2-メチル安息香酸の結晶は 29.3 g であったが、晶析母液の成分をリサイクルすることにより、製品純度を損なうことなく回収率を上げられることがわかった。

〔比較例 1〕

還流冷却管を備えた 100 mL 三つ口フラスコに 30 % 硫酸 25 mL、2-メチル安息香酸 1.36 g (10 mmol) を懸濁させ、一塩化ヨウ素 2.4 g (15 mmol) を滴下した。90 °C で 5 時間反応を行い、水 90 mL の中へ注いだ。沈殿物を濾過し、亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、反応生成物として結晶性固体を得た (収量 1.6 g)。分析の結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率 52.0 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸 : 収率 40.6 %

選択率 78.0 %

3-ヨード-2-メチル安息香酸 : 収率 12.0 %

選択率 23.0 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸結晶収率 : 23.2 %

結晶中 5-ヨード-2-メチル安息香酸純度 38.0 %

この混合物を酢酸、或いはイソプロピルアルコール等を用いて再結晶による精製を行い、5-ヨード-2-メチル安息香酸の単離を試みた。しかし、混合物純度は殆ど向上せず、5-ヨード-2-メ

チル安息香酸の取得は困難であった。

[比較例 2]

実施例 1 と同じ装置を用いて、酢酸 9.2 mL に 2-メチル安息香酸 15.0 g、ヨウ素 12.0 g、50% 過ヨウ素酸水溶液 7.2 g、濃硫酸 4.7 g を仕込み、還流温度 (120°C) で 7 時間反応させた。室温まで冷却後、析出した結晶を濾別により回収し、生成物 16.4 g を得た。分析の結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率 94.0 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸：収率 69.0 %
選択率 73.4 %

3-ヨード-2-メチル安息香酸：収率 20.0 %
選択率 21.3 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸結晶収率：54.0 %

結晶中 5-ヨード-2-メチル安息香酸純度 95.0 %

上記のように酸触媒として濃硫酸を用いた場合には、5-ヨード-2-メチル安息香酸の純度、収率はともに低かった。

[比較例 3]

ヨウ素酸を使用しない他は実施例 1 と同様な方法で行い、生成物 5 g を得た。分析の結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率 15.8 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸：収率 9.5 %
選択率 60.1 %

3-ヨード-2-メチル安息香酸：収率 2.8 %
選択率 18.0 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸結晶収率： 7.4 %

結晶中 5-ヨード-2-メチル安息香酸純度 57.0 %

上記のようにヨウ素酸を使用しない場合には、5-ヨード-2-メチル安息香酸の純度、収率はともに低かった。

[比較例4]

無水酢酸を使用しない以外は実施例1と同様な方法で行い、生成物18.5 gを得た。分析の結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率 65.8%

5-ヨード-2-メチル安息香酸：収率 60.2%

選択率 91.5%

3-ヨード-2-メチル安息香酸：収率 2.2%

選択率 3.3%

5-ヨード-2-メチル安息香酸結晶収率：45.8%

結晶中5-ヨード-2-メチル安息香酸純度 95.2%

上記のように無水酢酸を使用しない場合には、5-ヨード-2-メチル安息香酸の純度、収率はともに低かった。

[実施例5]

冷却還流管を備えた10L反応容器に酢酸2678g、無水酢酸823g、2-メチル安息香酸700g、ヨウ素502g、70%ヨウ素酸水溶液299g、H- β 型ゼオライト161gを仕込み、還流温度(122°C)で4時間反応させた。反応終了後、メンブレンフィルターを用いて吸引濾過によりH- β 型ゼオライトを分離した。フィルター上のH- β 型ゼオライトを酢酸350gで洗浄し、洗浄液と濾液を併せて室温まで冷却した。析出した結晶を濾過によって回収して生成物970g(乾燥後重量)を得た。回収結晶及び母液をHPLC(高速液体クロマトグラフ)により分析した結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率： 97.0%

5-ヨード-2-メチル安息香酸：收率 94.3%
 選択性 97.2%
 3-ヨード-2-メチル安息香酸：收率 0.7%
 選択性 0.7%
 結晶中 5-ヨード-2-メチル安息香酸純度 99.7%

〔実施例6〕

実施例5で濾過、洗浄後に回収したH- β 型ゼオライト245gを使用したこと以外は実施例5と同様な方法で、反応及びH- β 型ゼオライトの分離・回収、並びに母液よりの反応生成物の回収を繰り返した。第1表にその結果を示す。操作を繰り返しても高い反応成績を示したが、反応6回目では2-メチル安息香酸転化率、5-ヨード-2-メチル安息香酸收率に共に低下が認められた。

第1表

反応回数	1	2	3	4	5	6
転化率 ¹⁾	97.0	97.5	97.2	96.7	95.9	93.0
收率 ²⁾	94.3	94.5	94.5	93.8	92.9	90.2
選択性 ³⁾	97.2	96.9	97.2	97.0	96.9	97.0
結晶純度 ⁴⁾	99.7	99.7	99.7	99.7	99.6	99.6

1) 2-メチル安息香酸転化率 (%)

2) 5-ヨード-2-メチル安息香酸收率 (%)

3) 5-ヨード-2-メチル安息香酸選択性 (%)

4) 5-ヨード-2-メチル安息香酸結晶純度 (%)

(以下の表にても共通)

〔実施例7〕

反応生成液から濾過により分離したH- β 型ゼオライトを酢酸洗

浄せずに回収したこと以外は、実施例 5 と同様に操作した。分析の結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率	97.0 %
5-ヨード-2-メチル安息香酸：收率	94.1 %
選択率	97.0 %
3-ヨード-2-メチル安息香酸：收率	0.7 %
選択率	0.7 %
結晶中 5-ヨード-2-メチル安息香酸純度	99.7 %

[実施例 8]

実施例 7 で分離した酢酸洗浄を行わなかった H- β 型ゼオライト 287 g を使用した以外は、実施例 3 と同様な方法で、反応及び H- β 型ゼオライトの分離・回収、並びに母液よりの反応生成物の回収を繰り返した。第 2 表にその結果を示す。操作を繰返しても高い反応成績を示したが、反応 6 回目では 2-メチル安息香酸転化率、5-ヨード-2-メチル安息香酸收率ともに低下が認められた。

第 2 表

反応回数	1	2	3	4	5	6
転化率 ¹⁾	97.0	97.2	97.2	96.8	96.0	94.2
收率 ²⁾	94.1	94.6	94.6	93.7	93.2	89.8
選択率 ³⁾	97.0	97.3	97.3	96.8	97.1	95.8
結晶純度 ⁴⁾	99.7	99.7	99.7	99.7	99.6	99.6

[実施例 9]

実施例 6 の酢酸洗浄を行う方法で 6 回反応させた後、H- β 型ゼオライト 238 g を回収した。回収した H- β 型ゼオライトをマッフル炉に入れ大気中 150 °C で 2 時間乾燥後、550 °C で 3 時間焼

成処理した。焼成後のH- β 型ゼオライトの重量は150gであった。このH- β 型ゼオライトを使用して実施例5, 6と同様な方法で反応操作を繰返した。第3表に示すように7回目以降の反応で再び高い反応成績が得られた。

第3表

反応回数	7	8	9	10
転化率 ¹⁾	97.0	97.5	97.2	96.7
収率 ²⁾	94.3	94.7	94.4	93.8
選択率 ³⁾	97.2	97.1	97.1	97.0
結晶純度 ⁴⁾	99.7	99.7	99.7	99.7

〔実施例10〕

実施例6で6回反応させた後、更に繰返し同様の操作を行った。結果を第4表に示す。

第4表

反応回数	7	8	9	10
転化率 ¹⁾	88.2	80.2	68.5	50.2
収率 ²⁾	84.2	76.8	64.7	46.3
選択率 ³⁾	95.5	95.8	94.5	92.2
結晶純度 ⁴⁾	99.6	99.5	99.5	99.1

〔実施例11〕

焼成温度を380°Cとした以外は実施例9と同様な操作を行った。第5表に示すように活性の回復は認められたが、反応回数とともに明らかに低下した。

第5表

反応回数	7	8	9	10
転化率 ¹⁾	95.2	90.2	82.5	70.2
収率 ²⁾	90.4	87.0	78.2	66.2
選択率 ³⁾	95.0	96.5	94.8	94.3
結晶純度 ⁴⁾	99.7	99.6	99.5	99.5

〔実施例12〕

冷却還流管を備えた10L反応容器に、酢酸2678g、無水酢酸823g、2-メチル安息香酸700g、ヨウ素502g、70%ヨウ素酸水溶液299g、H- β 型ゼオライト161gを仕込み、還流温度(122°C)で4時間反応させた。反応終了後H- β 型ゼオライトを濾過により分離し、濾液を30°Cまで冷却した。析出した白色の結晶を濾過によって回収して生成物1042g(乾燥後重量)を得た。回収結晶及び母液をHPLC(高速液体クロマトグラフ)により分析した結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率： 97.0%

5-ヨード-2-メチル安息香酸：収率 94.3%

選択率 97.2%

3-ヨード-2-メチル安息香酸：収率 0.7%

選択率 0.7%

5-ヨード-2-メチル安息香酸結晶収率： 77.3%

結晶中5-ヨード-2-メチル安息香酸純度 99.7%

上記で得られた結晶1gをメタノール25mLに溶解し、4%KI水溶液25mL、17%硫酸5mLを加えた後、0.02Mチオ硫酸ナトリウム水溶液で滴定した結果、ヨウ素含有量は5ppmであった。またICP全元素分析によれば、Li、Na、K、Mg、

Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、Sは検出されず、1属、及び2属の元素は何れも1 ppm以下であった。

[実施例13]

酢酸を3360 g、無水酢酸を322 g、ヨウ素を544 g、ヨウ素酸の代わりに過ヨウ素酸191 gを使用する以外は実施例12と同様な方法により生成物の白色の結晶994 gを得た。分析の結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率： 93.0%

5-ヨード-2-メチル安息香酸：收率 90.0%

選択率 96.8%

3-ヨード-2-メチル安息香酸：收率 0.2%

選択率 0.2%

5-ヨード-2-メチル安息香酸結晶收率：73.7%

結晶中5-ヨード-2-メチル安息香酸純度 99.5%

上記で得られた結晶を分析した結果、ヨウ素含有量は5 ppm、Li、Na、K、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、Sは検出されず、1属、及び2属の元素は何れも1 ppm以下であった。

[実施例14]

実施例12の結晶回収後の濾液を濃縮して得られた結晶302 gの80% (242 g) を晶析系にリサイクルした。リサイクルする

結晶を、実施例 1 2 と同様に反応を行い H- β 型ゼオライトを除いた液に溶解させた後晶析した。析出した白色の結晶を濾過により回収し、生成物 1 2 1 0 g を得た。結晶中の 5-ヨード-2-メチル安息香酸の純度は 99.6 % であった。結晶を分析した結果、ヨウ素含有量は 5 ppm、Li、Na、K、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、S は検出されず、1 属、及び 2 属の元素は何れも 1 ppm 以下であった。実施例 1 2 で得られた 5-ヨード-2-メチル安息香酸の結晶は 1 0 4 2 g であったが、晶析母液の成分をリサイクルすることにより、製品純度を損なうことなく回収率を上げられることが分かった。

[比較例 5]

実施例 1 2 と同じ装置を用いて、酢酸 3 6 8 0 mL に 2-メチル安息香酸 6 0 0 g、ヨウ素 4 8 0 g、50% 過ヨウ素酸水溶液 2 8 8 g、濃硫酸 1 8 8 g を仕込み、還流温度 (120 °C) で 7 時間反応させた。30 °C まで冷却後、析出した灰白色の結晶を濾別により回収し、生成物 6 2 4 g を得た。分析の結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率 94.0 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸：収率 69.0 %

選択率 73.4 %

3-ヨード-2-メチル安息香酸：収率 20.0 %

選択率 21.3 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸結晶収率：54.0 %

結晶中 5-ヨード-2-メチル安息香酸純度 95.0 %

上記で得られた結晶を分析した結果、ヨウ素含有量は 620 ppm

mであった。またICP全元素分析によれば、Li、Na、K、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、Sは検出されず、1属、及び2属の元素は何れも1ppm以下であった。

上記のように酸触媒として濃硫酸を用いた場合には、結晶中のヨウ素含有量が多く、5-ヨード-2-メチル安息香酸の純度、収率はともに低かった。

[比較例6]

比較例5で得られた5-ヨード-2-メチル安息香酸純度95.0%の結晶100gを酢酸2000gに90℃で溶解し、30℃まで冷却した。濾過により析出した灰白色の結晶60gを回収し、HPLCにより分析した結果、5-ヨード-2-メチル安息香酸純度は98%であった。得られた結晶を分析した結果、ヨウ素含有量は545ppmであった。またICP全元素分析によれば、Li、Na、K、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、Sは検出されず、1属、及び2属の元素は何れも1ppm以下であった。

上記のように酸触媒として濃硫酸を用いたものは再結晶しても、結晶中のヨウ素含有量が多く、高純度の5-ヨード-2-メチル安息香酸が得られないことが分かる。

[比較例7]

無水酢酸を使用しない以外は実施例12と同様な方法で行い、生

成物 598 g を得た。分析の結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率 65.8%

5-ヨード-2-メチル安息香酸：収率 60.2%

選択率 91.5%

3-ヨード-2-メチル安息香酸： 収率 2.2%

選択率 3.3%

5-ヨード-2-メチル安息香酸結晶収率： 45.8%

結晶中 5-ヨード-2-メチル安息香酸純度 95.2%

上記で得られた結晶を分析した結果、ヨウ素含有量は 480 ppm であった。また ICP 全元素分析によれば、Li、Na、K、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、S は検出されず、1 属、及び 2 属の元素は何れも 1 ppm 以下であった。

上記のように無水酢酸を使用しない場合には、結晶中のヨウ素含有量が多く、5-ヨード-2-メチル安息香酸の純度、収率はともに低かった。

[実施例 15]

冷却還流管を備えた 10 L 反応容器に、酢酸 2678 g、無水酢酸 823 g、2-メチル安息香酸 700 g、ヨウ素 502 g、70% ヨウ素酸水溶液 299 g、H-β ゼオライト 161 g を仕込み、還流温度 (122°C) で 4 時間反応させた。反応終了後 H-β ゼオライトを濾過により分離し、濾液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 200 g と水 2500 g を加えて 30°C まで冷却した。析出した結晶を濾過によって回収して生成物 1204 g (乾燥後重量) を得た。回収結晶及び母液を HPLC (高速液体クロマトグラフ) によ

り分析した結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率： 97.0 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸： 収率 94.3 %
選択率 97.2 %

3-ヨード-2-メチル安息香酸： 収率 0.7 %
選択率 0.7 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸単離収率： 89.6 %

結晶中 5-ヨード-2-メチル安息香酸純度 99.7 %

上記で得られた結晶 1 g をメタノール 25 mL に溶解し、4% KI 水溶液 25 mL、17% 硫酸 5 mL を加えた後、0.02 M チオ硫酸ナトリウム水溶液で滴定した結果、ヨウ素含有量は 5 ppm であった。また ICP 全元素分析によれば、Li、Na、K、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、S は検出されず、1 属、及び 2 属の元素は何れも 1 ppm 以下であった。

[実施例 16]

酢酸を 3360 g、無水酢酸を 322 g、ヨウ素を 544 g、ヨウ素酸の代わりに過ヨウ素酸 191 g を使用する以外は実施例 15 と同様な方法により反応生成物 1149 g を得た。分析の結果、以下の反応成績が得られた。

2-メチル安息香酸転化率： 93.0 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸： 収率 90.0 %
選択率 96.8 %

3-ヨード-2-メチル安息香酸： 収率 0.2 %
選択率 0.2 %

5-ヨード-2-メチル安息香酸単離収率：85.2%

結晶中5-ヨード-2-メチル安息香酸純度99.5%

上記で得られた結晶を分析した結果、ヨウ素含有量は5 ppm、Li、Na、K、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、Sは検出されず、1属、及び2属の元素は何れも1 ppm以下であった。

[実施例17]

実施例15の結晶回収後の濾液を濃縮・乾固して得られた結晶140gの90% (126g) を晶析系にリサイクルした。リサイクルする結晶を、実施例15と同様に反応を行いH- β 型ゼオライトを除いた液に溶解させた後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液200gと水2500gを加えて30°Cまで冷却した。析出した結晶を濾過により回収し、生成物1228gを得た。結晶中の5-ヨード-2-メチル安息香酸の純度は99.6%であった。結晶を分析した結果、ヨウ素含有量は5 ppm、Li、Na、K、Mg、Ca、Sr、Ba、Sc、Y、Ti、Zr、V、Nb、Cr、Mo、W、Mn、Fe、Ru、Co、Rh、Ni、Pd、Pt、Cu、Ag、Au、Zn、Cd、Al、In、Si、Sn、Pb、P、Sb、Sは検出されず、1属、及び2属の元素は何れも1 ppm以下であった。実施例14で得られた5-ヨード-2-メチル安息香酸の結晶は1204gであったが、晶析母液の成分をリサイクルすることにより、製品純度を損なうことなく回収率を上げられることが分かった。

産業上の利用の可能性

本発明により、医薬品等の機能化学品用途に於いて有用な5-ヨード-2-メチル安息香酸を、高純度、高収率、かつ容易に得ることができる。また、反応、分離・精製からなる製造工程もプロセス的に簡略であり、精製負荷が小さい等の特徴を有している。更に反応生成液から分離・回収したゼオライト触媒等のマイクロポーラス化合物を、簡単な処理操作で繰返し使用出来るため、触媒寿命が長く、効率的なプロセスで製造が可能となる。

従って、本発明により5-ヨード-2-メチル安息香酸を工業的に有利に製造することができ、その意義は非常に大きい。

請求の範囲

1. 2-メチル安息香酸をヨウ素化して5-ヨード-2-メチル安息香酸を製造するに際し、マイクロポーラス化合物、ヨウ素、酸化剤、及び無水酢酸の存在下で2-メチル安息香酸のヨウ素化を行う反応工程と、昇華、蒸留、晶析、又はそれらを組み合わせた精製工程を必須工程として有することを特徴とする、5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。
2. マイクロポーラス化合物が β 型ゼオライトである請求項1記載の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。
3. β 型ゼオライトのSi/A1モル比が10~250である請求項2に記載の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。
4. β 型ゼオライトの骨格の構成に預かるSi、A1、Oとは異なる種類の元素が、骨格内或いは骨格外に存在する、請求項3に記載の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。
5. β 型ゼオライトの骨格の構成に預かるSi、A1、Oとは異なる種類の元素が、Na、K、Cs、Ca、Mg、Ti、Sn、Fe、Ni、Zn、Pb、Agから選ばれる一種以上である請求項4に記載の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。
6. 酸化剤が、ヨウ素酸及び/又は過ヨウ素酸である請求項1に記載の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。
7. 反応工程において、マイクロポーラス化合物を反応生成液から

分離・回収し、反応系で再使用する請求項 1 に記載の 5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

8. 分離・回収したマイクロポーラス化合物を焼成した後、反応系で再使用する請求項 7 に記載の 5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

9. 分離・回収したマイクロポーラス化合物を溶媒で洗浄した後に焼成する請求項 8 に記載の 5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

10. 分離・回収したマイクロポーラス化合物を洗浄する溶媒として酢酸を用いる、請求項 9 に記載の 5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

11. 分離・回収したマイクロポーラス化合物を焼成する温度が 400 ~ 700 °C の範囲である請求項 8 又は 9 に記載の 5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

12. 反応工程の溶媒として酢酸を用いる請求項 1 に記載の 5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

13. 精製工程が冷却又は水添加により生成物を析出させる晶析によるものである請求項 1 に記載の 5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

14. 反応生成液 1 重量部に対して 0.1 ~ 5 重量部の水を加えて生成物を析出させる請求項 13 に記載の 5-ヨード-2-メチ

ル安息香酸の製造方法。

15. 晶析による精製が、反応生成液を10～80℃の温度で晶析させて行う請求項13又は14に記載の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

16. 晶析後の母液から溶媒を回収した後の成分の一部を晶析系にリサイクルする請求項13に記載の5-ヨード-2-メチル安息香酸の製造方法。

17. 請求項1～16の何れかに記載の方法によって製造され、5-ヨード-2-メチル安息香酸の純度が99%以上で、不純物として含まれるヨウ素、ヨウ素化合物、無機塩、遷移金属化合物、マイクロポーラス化合物、及び金属酸化物の総量が500 ppm以下である高純度5-ヨード-2-メチル安息香酸。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07C51/363, 63/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07C51/363, 63/68-63/74, 17/00-17/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2003-12597 A (Ise Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha), 15 January, 2003 (15.01.03), Claims; examples (Family: none)	17 1-16
A	JP 1-502819 A (Eastman Kodak Co.), 28 September, 1989 (28.09.89), Claims; examples & WO 88/7509 A1 & US 4778940 A & EP 307447 A1	1-17
A	JP 61-91142 A (Montedipe S.p.A.), 09 May, 1986 (09.05.86), Claims; examples & EP 181790 A1 & US 4788353 A	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 August, 2004 (19.08.04)

Date of mailing of the international search report
07 September, 2004 (07.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009696

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 61-106527 A (Montedipe S.p.A.), 24 May, 1986 (24.05.86), Claims; examples & EP 183579 A1 & US 4788354 A	1-17
A	JP 59-219241 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 10 December, 1984 (10.12.84), Claims; examples (Family: none)	1-17
A	EP 154236 A1 (IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.), 11 September, 1985 (11.09.85), Claims; examples & US 4831199 A & US 4942268 A & JP 60-188333 A & JP 60-197632 A & JP 60-248631 A	1-17

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07C51/363, 63/70

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07C51/363, 63/68-63/74, 17/00-17/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

REGISTRY (STN)

CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 2003-12597 A(伊勢化学工業株式会社)2003.01.15, 特許請求の範囲, 実施例(ファミリーなし)	17 1-16
A	JP 1-502819 A(イーストマン コダック カンパニー)1989.09.28, 特許請求の範囲, 実施例 & WO 88/7509 A1 & US 4778940 A & EP 307447 A1	1-17
A	JP 61-91142 A(モンテディペ・ソチエタ・ペル・アツイオニ)1986.05.09, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 181790 A1 & US 4788353 A	1-17

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 08. 2004

国際調査報告の発送日

07. 9. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 千弥子

4H 9356

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	JP 61-106527 A(モンテディペ・ソチエタ・ペル・アツイオニ)1986.05.24, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 183579 A1 & US 4788354 A	1-17
A	JP 59-219241 A(旭化成工業株式会社)1984.12.10, 特許請求の範囲, 実施例(ファミリーなし)	1-17
A	EP 154236 A1(IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.)1985.09.11, Claims, Examples & US 4831199 A & US 4942268 A & JP 60-188333 A & JP 60-197632 A & JP 60-248631 A	1-17